



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em populações latino-americanas



Patricia Castro-Santos^a e Roberto Díaz-Peña^{a,b,*}

^a Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile

^b Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Espanha

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 27 de janeiro de 2015

Aceito em 30 de agosto de 2015

On-line em 9 de outubro de 2015

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

HLA

Estudo de associação genômica
ampla

Susceptibilidade genética

Polimorfismo de nucleotídeo único

R E S U M O

A artrite reumatoide (AR) é uma doença reumática inflamatória autoimune que afeta vários órgãos e tecidos, predominantemente as articulações sinoviais. Como muitas outras doenças autoimunes, a AR é uma doença complexa, em que variantes genéticas, fatores ambientais e eventos aleatórios interagem e desencadeiam vias patológicas. A implicação genética na AR é evidente e avanços recentes têm expandido nosso conhecimento sobre os fatores genéticos que contribuem para a doença. Houve um incremento exponencial na quantidade de genes associados à doença descritos, principalmente por estudos de associação genômica ampla (GWAS) que envolveram consórcios internacionais com grandes grupos de pacientes. No entanto, há poucos estudos em populações latino-americanas. Este artigo descreve o que é conhecido sobre a genética na AR, o que vem a seguir e como isso vai desenvolver uma abordagem mais personalizada para o tratamento da doença. Os pacientes latino-americanos com AR não podem ser excluídos desse objetivo final e pode ser necessária uma maior colaboração com os consórcios internacionais para se obter um melhor conhecimento do perfil genético dos pacientes provenientes dessa região.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Genetics of rheumatoid arthritis: a new boost is needed in Latin American populations

A B S T R A C T

Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory rheumatic disease which affects several organs and tissue, predominantly the synovial joints. Like many other autoimmune diseases, RA is a complex disease, where genetic variants, environmental factors and random events interact to trigger pathological pathways. Genetic implication in RA is evident, and recent advances have expanded our knowledge about the genetic factors that contribute to RA. An exponential increment in the number of genes associated with the disease has

Keywords:

Rheumatoid arthritis

HLA

Genome wide association studies

Genetic susceptibility

Single nucleotide polymorphism

* Autor para correspondência.

E-mail: rdiazp@uautonoma.cl (R. Díaz-Peña).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.009>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

been described, mainly through gene wide screen studies (GWAS) involving international consortia with large patient cohorts. However, there are a few studies on Latin American populations. This article describes what is known about the RA genetics, the future that is emerging, and how this will develop a more personalized approach for the treatment of the disease. Latin American RA patients cannot be excluded from this final aim, and a higher collaboration with the international consortia may be needed for a better knowledge of the genetic profile of patients from this origin.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença reumática inflamatória autoimune que afeta muitos tecidos e órgãos, principalmente as articulações sinoviais. Essa doença leva à destruição progressiva da cartilagem articular e à anquilose das articulações.¹ Subsequentemente, a formação de *pannus* pode levar à destruição da cartilagem subjacente e a erosões ósseas. O diagnóstico da AR é baseado em critérios clínicos e exames laboratoriais.² Os anticorpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) mostram alta especificidade para a AR. O teste de ACPA tornou-se um componente substancial dos atuais critérios de classificação para a AR do American College of Rheumatology (ACR)-European League Against Rheumatism (Eular).³ Além disso, tem sido descrito que os ACPA podem atuar na patogênese da doença.⁴

A AR afeta aproximadamente 1% da população mundial.⁵ Nos últimos anos, foram publicados diversos estudos epidemiológicos sobre a AR que mostraram variações na incidência e prevalência da doença entre as populações. A maior parte dos estudos foi feita em países desenvolvidos do norte da Europa e da América do Norte e estimou prevalências entre 0,5 e 1,1%.⁵ Outros estudos feitos principalmente em países do sul da Europa relataram uma prevalência menor, em torno de 0,3 a 0,7%.⁶⁻⁸ As menores prevalências foram relatadas em áreas da África e da Ásia e as maiores em populações americanas nativas.⁵ Na verdade, a prevalência da AR é 10 vezes maior entre canadenses ou americanos nativos do que em europeus (3% e 0,3%, respectivamente).^{9,10} Embora a doença possa ocorrer em qualquer idade, a AR afeta as mulheres mais frequentemente do que os homens e é diagnosticada principalmente entre os 40 e 60 anos, embora o mecanismo pelo qual o gênero influencia na susceptibilidade à AR ainda não seja claro. Outras características da AR são a heterogeneidade: os pacientes não constituem uma população homogênea e foram identificados alguns subgrupos clínicos de AR, como a doença ACPA-soropositiva versus ACPA-soronegativa, erosiva versus não erosiva, de curso progressivo versus curso leve.¹¹⁻¹³

Genética e patogênese da artrite reumatoide

Como muitas doenças autoimunes, a etiologia da AR é multifatorial. A susceptibilidade genética é evidente em estudos com agrupamentos familiares e gêmeos monozigóticos, com 50% do risco de AR atribuíveis a fatores genéticos. Estimou-se que a herdabilidade da AR é de cerca de 60%.⁴ Além

disso, a progressão da doença, o desfecho e o fenótipo da AR têm sido associados a fatores genéticos.^{11,14,15} Desse modo, é necessário compreender a base genética da AR a fim de desenvolver uma abordagem mais personalizada para o tratamento da doença. Os fatores de risco genéticos da AR podem ser classificados em dois grupos: 1) genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e 2) regiões não MHC. Curiosamente, os genes HLA e alguns não HLA têm sido associados ao desenvolvimento de anticorpos contra proteínas citrulinadas, o que diferenciou as duas entidades com características distintivas, a AR com sorologias ACPA-positiva e ACPA-negativa.¹⁶ Curiosamente, foram descritos vários polimorfismos genéticos associados a fatores ambientais em pacientes com AR, principalmente o tabagismo.¹⁷ O tabagismo e, possivelmente, outros fatores ambientais podem desencadear a produção de ACPA e o desenvolvimento de AR ACPA-soropositiva (fig. 1).^{11,16} Embora a etiologia da AR ainda não tenha sido elucidada, os seus sintomas se desenvolvem gradualmente em diferentes fases.¹⁸ Nesse desenvolvimento da doença, foi descrita uma “fase pré-clínica”, em que vários marcadores imunológicos, como o ACPA ou o fator reumatoide (FR), às vezes tornam-se positivos anos antes do aparecimento de sintomas clínicos. Em resumo, a AR se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos submetidos a um obscuro conjunto de eventos de vida, especialmente o tabagismo (fig. 1).

Região HLA

O mapa genômico do MHC humano (HLA) se estende por 7,6 Mb e contém aproximadamente 421 loci de genes em uma região contígua no cromossomo 6.¹⁹ Os loci de HLA clássicos, que desempenham um papel central no sistema imune, são chamados de -A, -B e -C (classe I) e -DRB1, -DQB1 e -DPB1 (classe II). Em particular, os genes de HLA de classe I e classe II codificam para proteínas que se ligam a antígenos peptídicos pequenos, carregam-nos na superfície celular e os apresentam, assim, ao sistema imunológico. Por conseguinte, essa região genômica é crucial para a resistência e susceptibilidade do organismo a fatores patogênicos.

Já se passaram 35 anos desde que foi publicado que a região HLA contribui para a susceptibilidade à AR, especificamente o alelo HLA-DR4,²⁰ mas o mecanismo exato que determina a predisposição é desconhecido. Entre os genes do HLA, os alelos HLA-DRB1 com epítomos compartilhados (EC) que codificam uma sequência comum de aminoácidos são o fator de risco mais importante descrito para a susceptibilidade e progressão

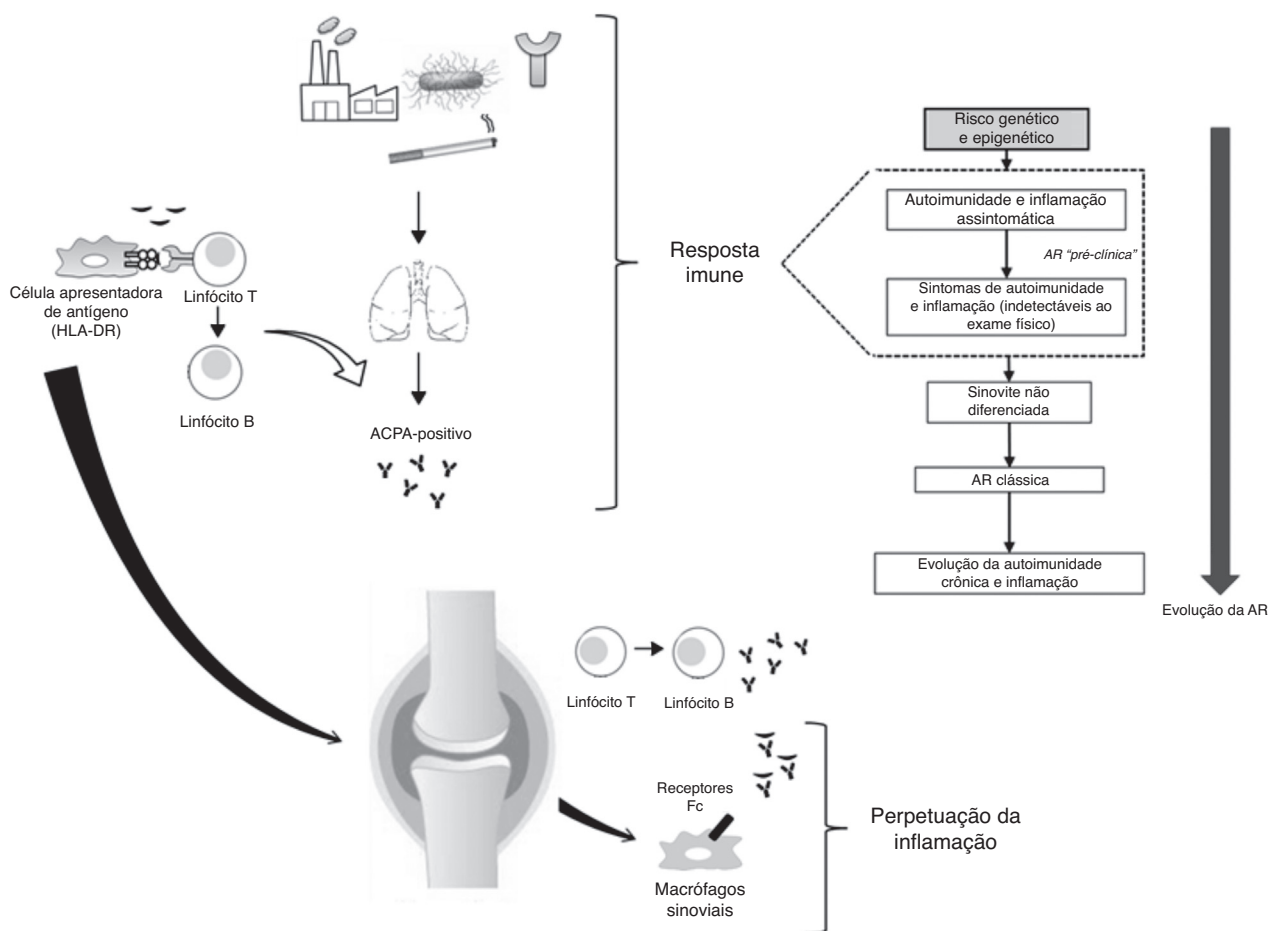


Figura 1 – Modelo hipotético para o início da AR entre indivíduos ACPA-positivos. Em uma fase de indução, fatores ambientais podem contribuir para estimular a imunidade inata. A apoptose, a necrose ou ambas em algumas células poderiam causar a citrulinização em certas proteínas nos pulmões (em razão do aumento na atividade de enzimas peptidilarginina deiminase, PAD). Algumas dessas proteínas modificadas se ligam especificamente a moléculas de HLA-DR nas células dendríticas ou macrófagos e resultam em títulos elevados de ACPA. A citrulinização de proteínas nas articulações em decorrência de infecções, trauma, exercício etc. poderia levar à formação de um complexo imune entre proteínas modificadas e o ACPA, que ainda se ligam a receptores Fc na superfície de macrófagos sinoviais, e contribuir para a perpetuação da inflamação.

da AR.²¹ A presença de EC sugere que os alelos HLA que o contêm se ligam ao mesmo antígeno, postulam a apresentação de autopeptídeos artritogênicos ou o mimetismo molecular com antígenos estranhos^{22,23} e/ou moldam o repertório de linfócitos T-antígeno.²⁴ Os alelos HLA-DRB1 com EC estão fortemente associados à AR ACPA-positiva. Enquanto isso, os alelos HLA-DRB1 com EC contribuem com 18% para a hereditariedade da AR ACPA-positiva, ao passo que contribuem com somente 2,4% com a hereditariedade da AR ACPA-negativa.²⁵ A relação entre a molécula HLA-DRB1 com EC e os ACPA na patogênese da AR tem sido explicada pela ligação do peptídeo citrulinado com o bolso de moléculas DRB1 que contêm o epítipo compartilhado e a consequente ativação de linfócitos T CD4+ e a polarização para células Th17, uma subpopulação Th envolvida principalmente em processos autoimunes.¹⁶ Os alelos HLA-DRB1 com EC estão presentes em 64 a 70% dos pacientes com AR e em 55% dos seus parentes de primeiro grau; essa frequência é significativamente superior à

observada em populações- controle (35,8%).^{26,27} Em pacientes com AR ACPA-positivos, 80% têm pelo menos um EC, enquanto 49% dos pacientes com AR ACPA-negativos têm EC. Essa interação entre os fatores de risco genéticos e a presença de autoanticorpos aumenta o risco de parentes de primeiro grau de pacientes com AR desenvolverem AR.^{27,28}

A hipótese dos EC permanece controversa, porque sugere a existência de um peptídeo autoantigênico que ainda não foi identificado. Diversas outras doenças, como a diabetes tipo I, a artrite psoriática, o lúpus, a leucemia linfóide crônica de início precoce e outras condições, e essa²⁹ promiscuidade são incongruentes com os princípios da teoria da apresentação de antígeno restrita ao MHC. Embora os alelos HLA-DRB1 que contêm o epítipo sejam fatores de risco genético estabelecidos na AR, as implicações imunológicas precisas de sua expressão não são claras. Além disso, relatou-se que os alelos de epítipo compartilhado no locus HLA-DRB1 não explicam completamente a associação da região de MHC com a doença.³⁰⁻³²

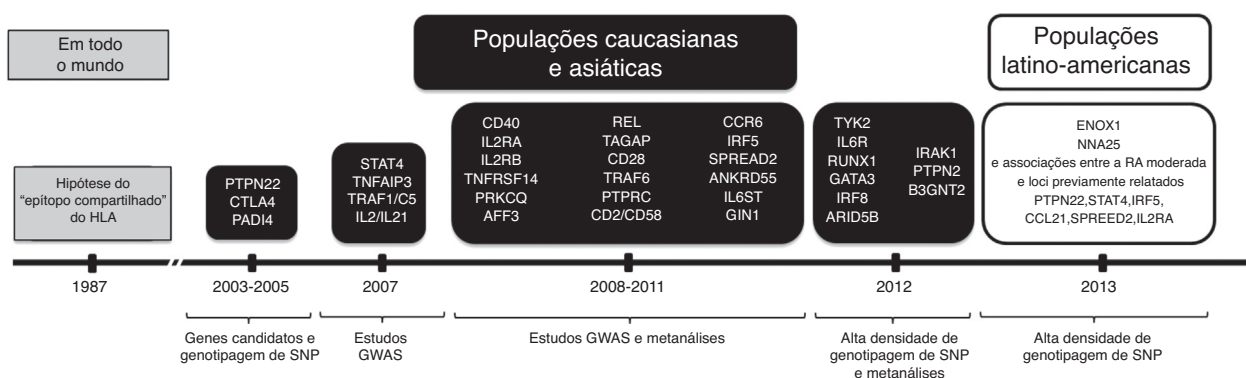


Figura 2 – Cronologia da descoberta de vários genes associados à AR.

Associações genéticas não HLA

A patogênese da AR tem uma base poligênica. Acredita-se que cerca de 50% do risco da AR sejam genéticos e um terço desse risco pertença ao locus HLA.⁴ Assim, a variação genética pode ser explicada por alelos de risco na AR em locus não HLA. Houve um aumento exponencial na quantidade de genes associados à AR nos últimos anos, como mostra a [figura 2](#). Especificamente, além do locus HLA-DRB, mais de 46 loci de risco de AR não HLA surgiu a partir de estudos de associação genômica ampla (GWAS) e subsequentes metanálises de conjuntos de dados de GWAS,^{33,34} todos eles em indivíduos de ascendência europeia. Descreveu-se outra metanálise de GWAS na população japonesa, que identificou nove loci novos associados à AR.³⁵ O estudo citado forneceu evidências de sobreposição significativa nos riscos genéticos de AR entre as populações japonesa e europeia e contribuiu para uma maior compreensão da etiologia da AR. Os GWAS são considerados uma das principais ferramentas para determinar as ligações genéticas com uma doença. As pesquisas científicas atuais têm feito muitas dessas análises. Cada um desses estudos genotipa pelo menos 100 mil polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), tem uma visão imparcial de todo o genoma e, portanto, tem uma maior probabilidade de detectar uma associação com um marcador genético e de fornecer potência suficiente aos estudos. A [figura 2](#) captura as principais regiões de associações com a AR que são estatisticamente significativas. Um estudo recente descobriu 42 novos loci de risco para a AR em um nível de significância genômica amplo e elevou o total para 101.³⁶ Este trabalho genotipou cerca de 10 milhões de SNP em mais de 100 mil indivíduos de ascendência europeia e asiática, 29.880 pacientes com AR e 73.758 controles. Em resumo, os pesquisadores foram capazes de estabelecer 98 genes que poderiam potencialmente contribuir para o surgimento da AR. Muitos desses genes também atuam em outras doenças, incluindo distúrbios de imunodeficiência primária humanos e cânceres de sangue. Eles descobriram muitos genes que se sobrepõem e contribuem para condições que já são alvo de fármacos existentes, mas que não eram conhecidas quando esses medicamentos foram desenvolvidos. Este estudo fornece evidências de que a genética das doenças poderia contribuir para

uma maior compreensão biológica e para a descoberta de medicamentos.

Situação em populações latino-americanas

O estudo da genética em populações latino-americanas não é um assunto trivial. A expressão de variantes genéticas é modificada por diversos fatores ambientais e a importância da origem étnica na genética é controversa.³⁷ Os latino-americanos têm sido erroneamente designados "hispanicos" e considerados homogêneos. Na verdade, as origens e os destinos das populações não indígenas têm dependido do momento e das razões para a migração e o grau de mistura varia entre os países da América Latina de acordo com o principal componente de ascendência da população.³⁸

Existem desafios importantes para encontrar genes de susceptibilidade à AR nessas populações. A comunidade hispânica é uma população mista e as diferenças de frequências alélicas entre grupos étnicos podem interferir nos estudos de associação e levar a resultados falso-positivos. Assim, nos GWAS, estudos de genes candidatos e replicação de GWAS, as diferenças encontradas nas frequências alélicas podem ser originadas mais pelas diferenças na estrutura das populações do que pelo fenótipo da doença. No entanto, existem abordagens para superar o problema da estrutura da população, como usar marcadores informativos de ancestralidade (AIMS),³⁹ ou incluir o teste de associação estruturado (Structure) e a análise de componentes principais para ajustar as estratificações da população nos estudos.^{40,41}

Embora já tenha havido muito progresso em detectar os genes implicados na susceptibilidade à AR, pouco se sabe sobre a susceptibilidade genética nas populações "hispânicas" das Américas. Isso é principalmente decorrente da dificuldade de fazer estudos de associação em populações mistas e do fato de a energia necessária para identificar associações genéticas nessas populações ser maior do que nas populações mais homogêneas. São encontrados alguns estudos de associação na AR em populações hispânicas ameríndias e mistas e foi observada uma associação mais forte na região do HLA de classe II. Especificamente, foram relatadas associações genéticas da AR com os alelos HLA-DRB1

em americanos nativos, americanos de ascendência mexicana, população colombiana, população chilena, população peruana, população brasileira e população mexicana mestiça com uma maior proporção de ascendência europeia.⁴²⁻⁴⁸ Uma metanálise feita em populações latino-americanas estimou a relevância dos alelos HLA-DRB1 na susceptibilidade à AR, confirmou uma associação significativa entre a AR e o gene HLA-DRB1 e revalidou a hipótese do epítipo compartilhado em populações latino-americanas.⁴⁹ Um estudo recente examinou o loci de susceptibilidade para a AR entre indivíduos da América Latina com uma ancestralidade genética ameríndia e europeia mista.⁵⁰ Esses estudos genotiparam 196.524 marcadores, cobriram o loci anteriormente associado a várias doenças autoimunes, em 1.475 pacientes com AR e 1.213 controles. Foi observada uma forte associação genética da AR com a região do MHC, com três efeitos independentes, provavelmente decorrente da origem diversa das amostras. No mesmo estudo,⁵⁰ foram encontradas associações com a AR previamente relatadas em GWAS (populações europeias e asiáticas), mas com valores significativos moderados (incluindo os genes STAT4, IRF5, IL2RA, SPRED2, CCL21 e PTPN22). Além disso, foram identificadas duas novas associações putativas no gene ENOX1 do cromossomo 13 e no gene NNA25 do cromossomo 12. Os resultados desse estudo de associação em grande escala forneceram novas perspectivas para a base genética da AR em indivíduos latino-americanos. Vários desses achados precisam ser reproduzidos e fornecem um impulso para estudos futuros. Além disso, fornecem conclusões interessantes sobre a complexidade observada das associações da AR com a região HLA, provavelmente como consequência da diversidade de origem.

As análises genéticas feitas nos últimos anos revelaram uma nova imagem para a patogênese da AR e nos tornaram conscientes da heterogeneidade entre indivíduos e populações.

A pesquisa genômica avança rapidamente com a genotipagem dos SNP e com o consequente sequenciamento do genoma, duas técnicas que melhoram a nossa compreensão da etiopatogenia da AR. O objetivo final nos próximos anos é identificar variantes genéticas envolvidas nas diferentes manifestações clínicas e características associadas à AR e, desse modo, prever a evolução da doença e, por fim, estabelecer novos tratamentos para a AR com base no prognóstico do indivíduo e possibilitar o desenvolvimento de tratamentos personalizados para a AR. Outros aspectos, como a epigenética e a farmacogenética,^{51,52} exigem pesquisas mais aprofundadas a fim de determinar qualquer papel que possam ter na AR. Em relação a esse último ponto, o objetivo final da farmacogenética na reumatologia é definir subgrupos de pacientes geneticamente distintos, que tenham respostas diferenciadas às várias terapias usadas no tratamento de doenças reumáticas. Um vasto e crescente corpo da literatura descreve a farmacogenética dos medicamentos usados no tratamento da AR.⁵²⁻⁵⁴ No entanto, não existem dados sobre a farmacogenética da AR em populações latino-americanas.

Podem ocorrer variações na frequência de determinados genótipos entre os grupos étnicos; em decorrência disso, estudos de associação genética feitos na América Latina devem ter um potente “controle populacional”. A grande e diversificada população da América Latina é um recurso poderoso

para elucidar a base genética de traços complexos como a AR.⁵⁵

Conclusões

Estudos multicêntricos têm se mostrado altamente relevantes na compreensão de fatores de risco genético em doenças complexas. Portanto, é necessário um esforço adicional na busca por predisposições genéticas desconhecidas e para esclarecer as diferenças nas funções entre os grupos étnicos, incluindo populações latino-americanas. As pesquisas na área genômica têm avançado muito rapidamente com a genotipagem dos SNP e GWAS e avançarão ainda mais com as novas técnicas maciças de sequenciamento. Desse modo, um melhor conhecimento sobre a base genética da AR em populações latino-americanas sem dúvida contribuirá para uma melhor compreensão da patologia dessa doença.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este trabalho foi apoiado pela Fondecyt, bolsa n° 11130198.

REFERÊNCIAS

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8.
4. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43:30-7.
5. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2010;35:10-4.
6. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88-95.
7. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1427-30.
8. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Kaskani E, Nikolias Z, Tavanitoutou E, et al. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece—the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1549-54.
9. Molokhia M, McKeigue P. Risk for rheumatic disease in relation to ethnicity and admixture. *Arthritis Res*. 2000;2:115-25.

10. El-Gabalawy HS, Robinson DB, Doha NA, Oen KG, Smolik I, Elias B, et al. Non-HLA genes modulate the risk of rheumatoid arthritis associated with HLA-DRB1 in a susceptible North American Native population. *Genes Immun.* 2011;5:68-74.
11. Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai A, Lakos G, Szántó S, et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:140-3.
12. Doha NA, Toes RE. Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:202-3.
13. Laki J, Lundström E, Snir O, Rönnelid J, Ganji I, Catrina AI, et al. Very high levels of anti-citrullinated protein antibodies are associated with HLA-DRB1*15 non-shared epitope allele in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2078-84.
14. van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:299-304.
15. van der Helm-van Mil AH, Toes RE, Huizinga TW. Genetic variants in the prediction of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1694-6.
16. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:573-86.
17. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3085-92.
18. Deane KD. Can rheumatoid arthritis be prevented? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:467-85.
19. Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet.* 2004;5:889-99.
20. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1978;298:869-71.
21. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1205-13.
22. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Selective binding of self peptides to disease-associated major histocompatibility complex (MHC) molecules: a mechanism for MHC-linked susceptibility to human autoimmune diseases. *J Exp Med.* 1995;181:1597-601.
23. La Cava A, Nelson JL, Ollier WE, MacGregor A, Keystone EC, Thorne JC, et al. Genetic bias in immune responses to a cassette shared by different microorganisms in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1997;100:658-63.
24. Bhayani HR, Hedrick SM. The role of polymorphic amino acids of the MHC molecule in the selection of the T cell repertoire. *J Immunol.* 1991;146:1093-8.
25. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:916-23.
26. Årlestig L, Mullaazehi M, Kokkonen H, Rönnelid J, Dahlqvist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multigenerational rheumatoid arthritis families from northern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:825-9.
27. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell C, Weisman MH, Buckner JH, et al. A prospective approach to investigating the natural history of preclinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1735-42.
28. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:391-8.
29. de Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett.* 2011;585:3619-26.
30. Ding B, Padyukov L, Lundström E, Seielstad M, Plenge RM, Oksenberg JR, et al. Different patterns of associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum.* 2009;60:30-8.
31. Lee HS, Lee AT, Criswell LA, Seldin MF, Amos CI, Carulli JP, et al. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. *Mol Med.* 2008;14:293-300.
32. Vignal C, Bansal AT, Balding DJ, Binks MH, Dickson MC, Montgomery DS, et al. *Arthritis Rheum.* 2009;60:53-62.
33. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010;42:508-14.
34. Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, Barton A, Martin P, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44:1336-40.
35. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44:511-6.
36. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506:376-81.
37. Caulfield T, Fullerton SM, Ali-Khan SE, Arbour L, Burchard EG, Cooper RS, et al. Race and ancestry in biomedical research: exploring the challenges. *Genome Med.* 2009;1:8.
38. Sans M. Admixture studies in Latin America: from the 20th to the 21st century. *Hum Biol.* 2000;72:155-77.
39. Yang N, Li H, Criswell LA, Gregersen PK, Alarcon-Riquelme ME, Kittles R, et al. Examination of ancestry and ethnic affiliation using highly informative diallelic DNA markers: application to diverse and admixed populations and implications for clinical epidemiology and forensic medicine. *Hum Genet.* 2005;118:382-92.
40. Satten GA, Flanders WD, Yang Q. Accounting for unmeasured population substructure in case-control studies of genetic association using a novel latent-class model. *Am J Hum Genet.* 2001;68:466-77.
41. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet.* 2006;38:904-9.
42. del Rincón I, Escalante A. HLA-DRB1 alleles associated with susceptibility or resistance to rheumatoid arthritis, articular deformities, and disability in Mexican Americans. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1329-38.
43. El-Gabalawy HS, Robinson DB, Hart D, Elias B, Markland J, Peschken CA, et al. Immunogenetic risks of anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in a North American Native population with rheumatoid arthritis and their first-degree relatives. *J Rheumatol.* 2009;36:1130-5.
44. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Arcos-Burgos M. Rheumatoid arthritis association in Colombian population is restricted to HLA-DRB1*04 QRRRAA alleles. *Genes Immun.* 2002;3:56-8.
45. González A, Nicovani S, Massardo L, Aguirre V, Cervilla V, Lanchbury JS, et al. Influence of the HLA-DR beta shared

- epitope on susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:191-3.
46. Castro F, Acevedo E, Ciusani E, Angulo JA, Wollheim FA, Sandberg-Wollheim M. Tumour necrosis factor microsatellites and HLA-DRB1*, HLA-DQA1*, and HLA-DQB1* alleles in Peruvian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:791-5.
47. Usnayo MJ, Andrade LE, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GM, Bendet I, et al. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:474-83.
48. Ruiz-Morales JA, Vargas-Alarcón G, Flores-Villanueva PO, Villarreal-Garza C, Hernández-Pacheco G, Yamamoto-Furusho JK, et al. HLA-DRB1 alleles encoding the shared epitope are associated with susceptibility to developing rheumatoid arthritis whereas HLA-DRB1 alleles encoding an aspartic acid at position 70 of the beta-chain are protective in Mexican Mestizos. *Hum Immunol*. 2004;65:262-9.
49. Delgado-Vega AM, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;6:402-8.
50. López Herráez D, Martínez-Bueno M, Riba L, García de la Torre I, Sacnún M, Goñi M, et al. Rheumatoid arthritis in Latin Americans enriched for Amerindian ancestry is associated with loci in chromosomes 1, 12, and 13, and the HLA class II region. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1457-67.
51. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:141-53.
52. Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:537-50.
53. Umičević Mirkov M, Cui J, Vermeulen SH, Stahl EA, Toonen EJ, Makkinje RR, et al. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1375-81.
54. Plant D, Bowes J, Potter C, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, et al. Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci. *Arthritis Rheum*. 2011;63:645-53.
55. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet*. 2008;4:e1000037.